

# Nuspojave u osoba starije životne dobi koje nastaju primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

---

Pacadi, Carmen

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:785444>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Carmen Pacadi

NUSPOJAVE U OSOBA STARIJE ŽIVOTNE DOBI KOJE NASTAJU  
PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Specijalistički rad

Zagreb, 2021.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij “Kliničke farmacije“

Mentori rada: dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, mag. pharm., znanstv. sur.

izv. prof. dr. sc. Iva Mucalo, mag.pharm.

Specijalistički rad obranjen je dana 11.10.2021. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu,  
pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Renata Jurišić Grubešić
2. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce, znanstvena suradnica
3. doc. dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić

Rad ima 53 lista.

## **PREDGOVOR**

Ovaj specijalistički rad je izrađen u sklopu poslijediplomskog specijalističkog studija Klinička farmacija na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pod stručnim vodstvom dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce, znanstv. sur. i izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo.

Zahvaljujem svojim mentoricama dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce, mag. pharm. i dr. sc. Ivi Mucalo, mag. pharm. na pomoći, vodstvu i stručnim savjetima tijekom izrade ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji i dečku na podršci i strpljenju tijekom izrade ovog specijalističkog rade te bezuvjetnom razumijevanju i potpori u svim mojim aktivnostima.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je odrediti učestalost i okarakterizirati spontano prijavljene nuspojave Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u 2012. i 2016. godini kod osoba starijih od 65 godina, koje su nastale zbog primjene lijekova izvan uvjeta odobrenja. Dodatno, cilj je odrediti uzrok nastanka tih nuspojava.

**Materijali i metode:** Retrospektivno opservacijsko istraživanje spontano prijavljenih sumnji na nuspojave HALMED-u u 2012. i 2016. godini kod osoba starijih od 65 godina. Sažetak opisa svojstava lijeka korišten je kao referentni dokument za određivanje povezanosti nuspojave s primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja. Nuspojave povezane s primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja analizirane su prema dobi bolesnika, prijavitelju, ozbiljnosti nuspojave, organskom sustavu prema MedDRA-i (*System Organ Class, SOC*), Anatomsko terapijsko kemijskoj (ATK) klasifikaciji, broju korištenih lijekova i komorbiditeta. Statistička obrada podataka provedena je računalnim programom IBM SPSS v. 20.0.

**Rezultati:** Ukupno je obrađeno 196 prijava nuspojava HALMED-u kod osoba starijih od 65 godina. Njih 48 (24,5 %) je bilo povezano s primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja od kojih je većina bila uzrokovana medikacijskim pogreškama (N=39). Identificirano je 69 ozbiljnih prijava nuspojava kod osoba starijih od 65 godina, a njih 19 je uzrokovano primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja. Prema ATK klasifikaciji lijekova, nuspojave koje su nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja najčešće su bile uključene kod lijekova koji djeluju na krvožilni sustav (ATK skupina C). Poremećaji kože i potkožnog tkiva (15,9 %) te poremećaji probavnog sustava (13,6 %) bile su najčešće prijavljene nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja. U 66,7 % prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja radilo se o nuspojavama tipa A, a u 33,3 % prijava o nuspojavama tipa B.

**Zaključak:** Rezultati ove studije nadopunit će već postojeće dokaze o učestalosti i karakteristikama nuspojavama kod osoba starije životne dobi. Osim toga, omogućit će razvoj strategije za prevenciju nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja.

## **ABSTRACT**

**Aim of the research:** The aim of this study was to determine the frequency and characterize spontaneously reported adverse drug reactions (ADRs) to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED) in 2012 and 2016 in persons over 65 years of age, related to the use of the medicinal products outside the terms of the marketing authorisation. Additionally, the aim was to determine the cause of these ADRs.

**Materials and methods:** A retrospective observational study of spontaneously reported suspected ADRs to HALMED in 2012 and 2016 in persons over 65 years of age. The Summary of Product Characteristics was used as a reference document to determine the association of the ADRs with the use of the medicinal product outside the terms of the marketing authorization. ADRs were analyzed according to patient age, reporter's qualification, seriousness of ADR, MedDRA system organ class (SOC), Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification, number of used drugs, and number of comorbidities. Statistical evaluation data was performed using IBM SPSS v. 20.0 statistical software.

**Results:** A total of 196 reports of ADRs to HALMED in persons over 65 years of age were included in the analysis. Out of the 48 (24,5 %) ADR reports associated with the use of the medicinal product outside the terms of the marketing authorization, majority were due to medication errors (N = 39). There were 69 serious ADR reports in persons over 65 years of age, and 19 of them were caused by the use of the medicinal product outside the terms of the marketing authorization. Therapeutic drug classes the most frequently involved in ADRs caused by the use of the medicinal product outside the terms of the marketing authorization included cardiovascular system agents (ATC code C). Skin and subcutaneous tissue disorders (15,9 %) and gastrointestinal disorders (13,6 %) were the most commonly reported ADRs aroused from the medicinal product use outside the terms of the marketing authorization. In

66,7 % of ADR reports arising from the use of drugs outside the terms of the marketing authorization were ADRs type A, and in 33,3 % of ADR reports were ADRs type B.

**Conclusion:** The results of this study will complement existing evidence on the frequency and characteristics of ADRs in elderly patients. In addition, it will allow the development of a strategy to prevent ADRs that arise from the use of medicinal products outside the terms of the marketing authorization.



## **SADRŽAJ:**

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA</b> .....   | 1  |
| <b>1.1. DEFINICIJE I POJMOVI</b> .....   | 2  |
| <b>1.2. KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA, DIJAGNOZA I UZROČNO – POSLJEDIČNE VEZE NUSPOJAVA S LIJEKOVIMA</b> .....   | 3  |
| <b>1.3. NUSPOJAVE NASTALE PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA</b> .....  | 7  |
| <b>1.4. NOVA EUROPSKA (EU) LEGISLATIVA</b> .....   | 10 |
| <b>1.5. NEPRIKLADNA PRIMJENA LIJEKOVA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA</b> .....  | 12 |
| <b>1.6. IDENTIFIKACIJA I KARAKTERISTIKE NUSPOJAVA</b> .....  | 13 |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....  | 16 |
| <b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....  | 17 |
| <b>3.1. DIZAJN</b> .....   | 17 |
| <b>3.2. IZVOR PODATAKA</b> .....   | 17 |
| <b>3.3. ANALIZA PODATAKA</b> .....   | 18 |
| <b>4. REZULTATI</b> .....  | 21 |
| <b>4.1. NUSPOJAVE LIJEKOVA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA</b> .....   | 21 |
| <b>4.2. NUSPOJAVE NASTALE PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA</b> .....  | 23 |
| <b>4.3. PREPOZNAVANJE PRIJAVA NUSPOJAVA NASTALIH PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA OD STRANE IZVJESTITELJA</b> ..... | 30 |
| <b>4.4. IZVJEŠĆA O NUSPOJAVAMA DEFINIRANA KAO “NIJE PROCJENJIVO”</b> 30  |    |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....   | 32 |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....  | 36 |
| <b>7. LITERATURA</b> .....   | 37 |
| <b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....  | 42 |

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Nuspojave predstavljaju veliki teret za zdravstveni sustav te povećavaju vrijeme i troškove liječenja (1,2). U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) troškovi liječenja nuspojava mogu koštati i do 30,1 milijardu dolara godišnje (3). U Velikoj Britaniji nuspojave uzrokuju 5 - 8 % neplaniranih prijema u bolnicu te koštaju 2,5 milijardi funta godišnje (4). Procjenjuje se kako je u Europi oko 5 % od ukupnih prijema u bolnicu uzrokovano nuspojavama, a do 10 % pacijenata doživi nuspojavu za vrijeme hospitalizacije (1,4). U Kanadi i SAD-u nuspojave uzrokuju 4,5 - 30 % prijema u bolnicu, a u Australiji 5,7 - 18,8 % (3). Također, studije su pokazale kako se u Australiji 92 % prijema starijih osoba, koji su uzrokovani nuspojavama, može spriječiti. Nadalje, prijemi uzrokovani svim vrstama nuspojava povezani su s produljenjem boravka u bolnici u 28 - 32 % slučajeva (5). Studija Davies i suradnika je pokazala da nuspojave povećavaju prosječni boravak u bolnici, s prosječno 8 dana kod bolesnika bez nuspojava na 20 dana kod bolesnika s nuspojavama (6). Više od 80 % nuspojava koje uzrokuju prijem pacijenata u bolnicu su nuspojave tipa A (2,7).

Važni čimbenici rizika za nastanak nuspojave su polifarmacija, ženski spol, lijekovi uske terapijske širine, lijekovi koji se eliminiraju putem bubrega, osobe starije od 65 godina, kognitivno oštećenje, četiri ili više komorbiditeta (7-9). Učestalost nastanka nuspojava kod osoba starije životne dobi najmanje je tri puta veća nego u općoj populaciji (2). Primjerice, 20 % ambulantnih pacijenata starije životne dobi doživi nuspojavu, dok se u domovima za starije i nemoćne nuspojave javljaju u 32 - 65 % slučajeva (3). Osim toga, nuspojave dovode i do hospitalizacije pedijatrijske populacije u 2,1 - 5,2 % slučajeva, a čak do 39 % nuspojava pedijatrijskih bolesnika može dovesti do smrti ili do život opasnog stanja (3). Studija Aagaard i suradnika je pokazala kako je 16 % prijava nuspojava u VigiBase, kroz period od 2000. do 2009. godine, bilo ozbiljno (9). Prema podacima Europske komisije iz 2008. godine, nuspojave

uzrokuju 197 000 smrtnih slučajeva godišnje te se smatraju petim uzročnikom smrti u Europi (10). Na temelju ovih podataka, jasno je kako nuspojave predstavljaju ozbiljan problem te osim što dovode do povećanog morbiditeta, mortaliteta te povećanja troškova liječenja, bitno narušavaju i kvalitetu života pacijenata.

## 1.1. DEFINICIJE I POJMOVI

**Nuspojava** (*adverse drug reaction*) je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju primjenom lijeka unutar uvjeta odobrenja kao i primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet (dalje u tekstu: „izvan uvjeta odobrenja“) (poput predoziranja lijeka (*overdose*), primjene lijeka izvan odobrene indikacije (*off - label*), pogrešne primjene lijeka (*misuse*), zlouporabe lijeka (*abuse*) i medikacijske pogreške (*medication error*)) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (10). Pojam nuspojava je široka definicija koja uključuje sve neželjene učinke. Ona obuhvaća neželjeno djelovanje lijeka (*adverse effect, side effect*) i neželjenu reakciju (*adverse drug reaction*). Neželjeno djelovanje lijeka povezano je s farmakološkim učinkom lijeka, nije nužno štetno te je u središtu lijek, dok je neželjena reakcija štetna, nije povezana s farmakološkim učinkom lijeka, a u središtu je pacijent (11).

**Štetni događaj** (*adverse event*) je svaki štetan i neželjeni znak, simptom ili bolest vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno - posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka. **Signal** je informacija o novom ili poznatom štetnom događaju, koji je potencijalno povezan s primjenom lijeka. Signali se prikupljaju iz više izvora te se temeljem većeg broja signala pokreće istraga o uzročno - posljedičnoj povezanosti lijeka i štetnog događaja.

**Neočekivana nuspojava** (*unexpected adverse reaction*) je svaka nepoznata nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka (*Summary of Product Characteristics*), odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima, ili je opisana, ali se javlja s povećanom učestalošću ili u težem obliku (10,12).

**Ozbiljna nuspojava** (*serious adverse reaction*) je svaka nuspojava koja: može dovesti do smrti, do život opasnog stanja, do potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem već postojećeg bolničkog liječenja, do trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti, do prirođene anomalije ili ostalih medicinski značajnih stanja (12).

## **1.2. KLASIFIKACIJA NUSPOJAVA, DIJAGNOZA I**

### **UZROČNO – POSLJEDIČNE VEZE NUSPOJAVA S LIJEKOVIMA**

Prema prvoj i osnovnoj klasifikaciji, nuspojave su podijeljene u dvije grupe: tip A (nuspojave ovisne o dozi lijeka) i tip B (nuspojave neovisne o dozi lijeka). Nuspojave tipa A su predvidljive i česte, imaju nizak mortalitet te su posljedica pretjeranog farmakološkog učinka lijeka (previsoka koncentracija lijeka ili prevelika osjetljivost receptora) (13). One čine više od 70 % svih zabilježenih nuspojava i dijele se na nuspojave primarnog i nuspojave sekundarnog farmakološkog učinka. Nuspojave primarnog farmakološkog učinka su primjerice bradikardija uz beta - blokatore ili krvarenje uz oralne antikoagulanse. Nuspojave sekundarnog farmakološkog učinka su one koje se javljaju kao posljedica mehanizma djelovanja lijeka, ali djelovanje nije povezano s osnovnim mehanizmom lijeka, npr. konstipacija uz opiodine analgetike ili suha usta uz tricikličke antidepresive (12). Nuspojave tipa B su nepredvidljive, rijetke te imaju visoku stopu mortaliteta. One ne ovise o farmakološkom učinku lijeka, ali su ovisne o osobinama bolesnika (npr. imunološki procesi, farmakogenetske osobine) (11,13).

Čine 25 % svih zabilježenih nuspojava, a oko 80 % njih se javlja kod žena. Mehanizam i vrste nuspojava tipa B su: imunoalergijske reakcije (npr. anafilaksija, urtikarija, angioedem), pseudoalergijske reakcije (npr. krvne diskrazije), intolerancija (npr. tinitus) i idiosinkrazija (npr. maligna hipertermija) (12). Zbog lakšeg pamćenja su kasnije nazvane “*augmented*” (tip A) i “*bizarre*” (tip B).

Moderna klasifikacija razlikuje šest tipova nuspojava: tip A (*augmented*), tip B (*bizarre*), tip C (*chronic*), tip D (*delayed*), tip E (*end of use*) i tip F (*failure*) (13).

Nuspojave tipa C nastaju kod dugotrajne terapije, npr. analgetička nefropatija kod dugotrajne primjene nesteroidnih protuupalnih lijekova. One se najčešće ne mogu otkriti kod kliničkih ispitivanja prije same registracije lijeka. Nuspojave tipa D su kasne nuspojave koje nastaju u trenutku kada se lijek više ne uzima. Primjer je teratogenost, tj. malformacije kod djece, kao što su fokomelija kao posljedica uzimanja talidomida, vaginalni adenokarcinom i karcinom dojki kod žena čije su majke uzimale dietilstilbestrol za vrijeme trudnoće, rascjep nepca zbog uzimanja benzodiazepina ili SSRI (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) u prvom trimestru trudnoće. Nuspojave tipa E su posljedica ustezanja lijeka, npr. “*rebound*” hipertenzija kod naglog ukidanja metildope ili klonidina, infarkt miokarda kod naglog prekida terapije beta - blokatorima. Nuspojave tipa F se označavaju kao terapijski neuspjeh, a posebna pozornost ovom tipu nuspojave se pridaje kod cjepiva (12). Klasifikacija nuspojava i njihova obilježja opisana su u Tablici 1.

**Tablica 1.** Klasifikacija i obilježja nuspojava (13)

| <b>Vrsta nuspojave</b><br>Kratice od engl.<br>(mnemonički)   | <b>Obilježja</b>   | <b>Primjeri</b>  | <b>Liječenje</b>   |
|--|--|--|--|
| <b>A (<i>Augmented</i>)<br/>ovisne o dozi</b>                | - povezane uz farmakološki učinak lijeka<br>- česte, predvidljive, niski mortalitet                        | - toksičnost digoksina; serotoniniski sindrom uz primjenu SSRI; antikolinergički učinci tricikličkih antidepresiva   | - smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka<br>- uzeti u obzir učinak dodatne terapije     |
| <b>B (<i>Bizarre</i>)<br/>neovisne o dozi</b>                | - nisu povezane uz farmakološki učinak lijeka<br>- rijetke, nepredvidljive, visoki mortalitet              | - preosjetljivost na penicilin; maligna hipertermija; pseudoalergija   | - prestanak uzimanja lijeka i izbjegavati ga u budućnosti                                    |
| <b>C (<i>Chronic</i>)<br/>ovisne o dozi i vremenu</b>        | - ovisne o kumulativnoj dozi lijeka<br>- rijetke   | - kortikosteroidima uzrokovana supresija osi hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda                           | - smanjiti dozu ili prestanak uzimanja lijeka; prestanak primjene može biti postepeni        |
| <b>D (<i>Delayed</i>)<br/>ovisne o vremenu</b>               | - obično ovise o dozi<br>- pojavljuju se ili postaju vidljive nakon prestanka uzimanja lijeka<br>- rijetke | - teratogenost; kancerogenost; tardivna diskineza  | - često neizlječive  |
| <b>E (<i>End of use</i>)<br/>posljedica ustezanja lijeka</b> | - rijetke<br>- javljaju se ubrzo nakon prestanka uzimanja lijeka   | - sindrom ustezanja opijata; ishemija miokarda (nakon prestanka uzimanja beta - blokatora)                           | - ponovna primjena lijeka uz postupno smanjenje lijeka do potpunog prestanka uzimanja lijeka |
| <b>F (<i>Failure</i>)<br/>neočekivan neuspjeh liječenja</b>  | - ovisne o dozi<br>- često uzrokovane interakcijama lijekova<br>- česte                                    | - neodgovarajuća doza oralnih kontraceptiva, posebno kada se koriste u kombinaciji sa specifičnim induktorima enzima | - povećanje doze<br>- uzeti u obzir učinak dodatne terapije                                  |

\*SSRI = selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

Nuspojave mogu biti ozbiljne i ne - ozbiljne. U pravilu, ozbiljne nuspojave zahtjevaju prekid terapije, dok ostale zahtjevaju procjenu rizika nuspojave i bolesti te koristi liječenja lijekom koji uzrokuje nuspojavu.

Ako pacijent koristi određeni lijek, za očekivati je mogući razvoj nuspojave tog lijeka. Dijagnosticiranje nuspojave je ponekad teško i kompleksno. Potrebno je znati koristi li pacijent više lijekova/dodatke prehrani/biljne pripravake, koliko dugo koristi lijekove, na koji način ih uzima i u kojoj dozi, koje sve komorbiditete ima, u koje vrijeme se štetni događaj dogodio (prije/nakon uzimanja lijeka) i u kojem vremenskom periodu. Na temelju uzimanja anamneze i obrade pacijenta procjenjuje se uzročno - posljedična veza između simptoma/štetnog događaja i lijeka. Ona može biti klasificirana kao: sigurna, vjerojatna, moguća, nije vjerojatna (Tablica 2.).

**Tablica 2.** Klasifikacija uzročno - posljedične veze između štetnog događaja/simptoma i lijeka.

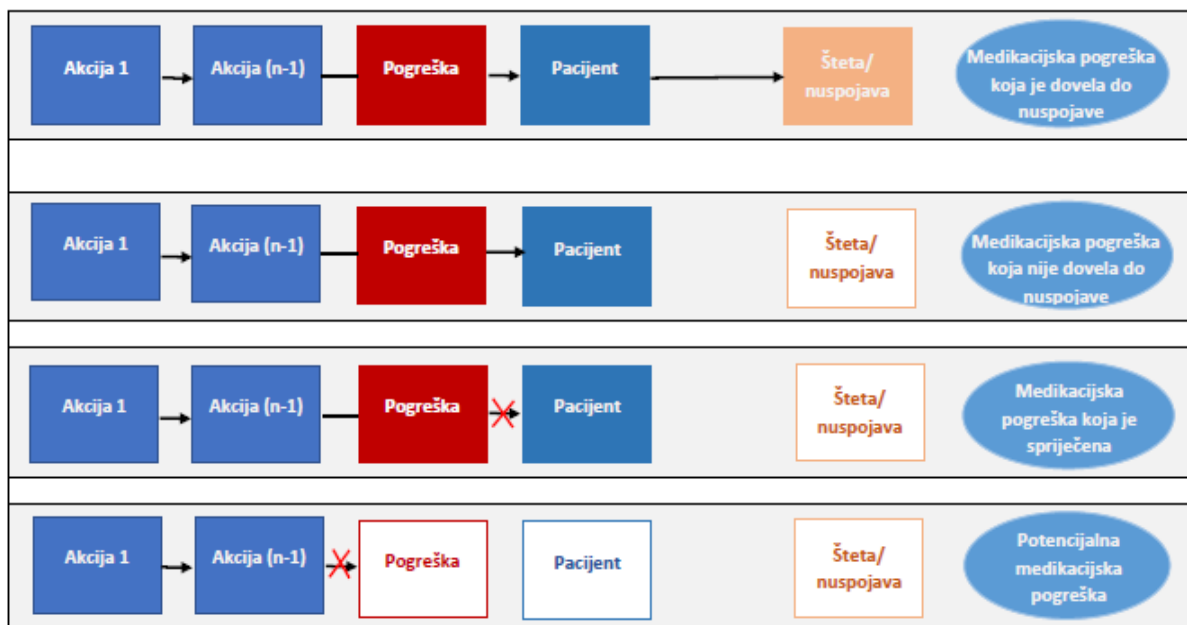
|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Sigurna</b>         | - događaj/simptom slijedi logičan vremenski slijed nakon primjene lijeka i ne može se objasniti bolešću, drugim lijekom kojim je bolesnik istovremeno liječen ili drugim čimbenicima, a pojavljuje se kod ponovne primjene lijeka i smanjuje po prestanku primjene   |
| <b>Vjerojatna</b>      | - događaj/simptom slijedi logičan vremenski slijed nakon primjene lijeka te vjerojatno ne bi mogao biti uzrokovan drugim čimbenicima, a pojavljuje se kod ponovne primjene lijeka i smanjuje po prestanku primjene   |
| <b>Moguća</b>          | - događaj/simptom slijedi logičan vremenski slijed nakon primjene lijeka, ali je vjerojatnije da je uzrokovan kliničkim stanjem, drugom terapijom kojom je bolesnik liječen, okolišem, toksičnim čimbenicima<br>- podatak o nestanku simptoma nakon prestanka primjene lijeka nije poznat ili tijekom ocjene događaj/simptom još traje |
| <b>Nije vjerojatna</b> | - događaj/simptom ne slijedi logičan vremenski slijed nakon primjene lijeka te se ne pojavljuje kada je lijek ponovno primijenjen  |

### 1.3. NUSPOJAVE NASTALE PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA

#### ODOBRENJA

Nuspojave koje nastaju primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja uključuju uzroke nastanka kao što su medikacijska pogreška, primjena lijeka izvan odobrene indikacije, predoziranje lijeka, zlouporaba lijeka i pogrešna primjena lijeka.

**Medikacijska pogreška** je neželjena, nenamjerna posljedica liječenja lijekovima, koja vodi ili ima potencijal da djeluje štetno na pacijenta (10). Prema Europskoj Agenciji za lijekove (*European Medicines Agency, EMA*), medikacijske pogreške se klasificiraju u četiri skupine: medikacijske pogreške koje su dovele do nuspojave, medikacijske pogreške koje nisu dovele do nuspojave, medikacijske pogreške koje su spriječene i potencijalne medikacijske pogreške (Slika 1.).



**Slika 1.** Koncept klasifikacije medikacijskih pogrešaka ovisno o prekidu lanca događaja (predstavljen s X) u procesu liječenja.



**Medikacijska pogreška koja je dovela do nuspojave** (*medication error with harm*) je pogreška koja je rezultirala štetnim i neželjenim učinkom za pacijenta, nuspojavom. Za takve nuspojave se smatra da su se mogle spriječiti (14).

**Medikacijska pogreška koja nije dovela do nuspojave** (*medication error without harm*) je pogreška koja se dogodila, ali nije rezultirala neželjenim štetnim učinkom za pacijenta. Takva pogreška može imati i druge neželjene učinke, gledajući sa ekonomskog ili ekološkog stajališta (14).

**Medikacijska pogreška koja je spriječena** (*intercepted medication error*) ukazuje da je određena intervencija prekinula lanac događaja u procesu liječenja prije nego je pogreška došla do pacijenta i dovela do “potencijalne” nuspojave. Intervencijom je spriječeno nanošenje stvarne štete pacijentu (14).

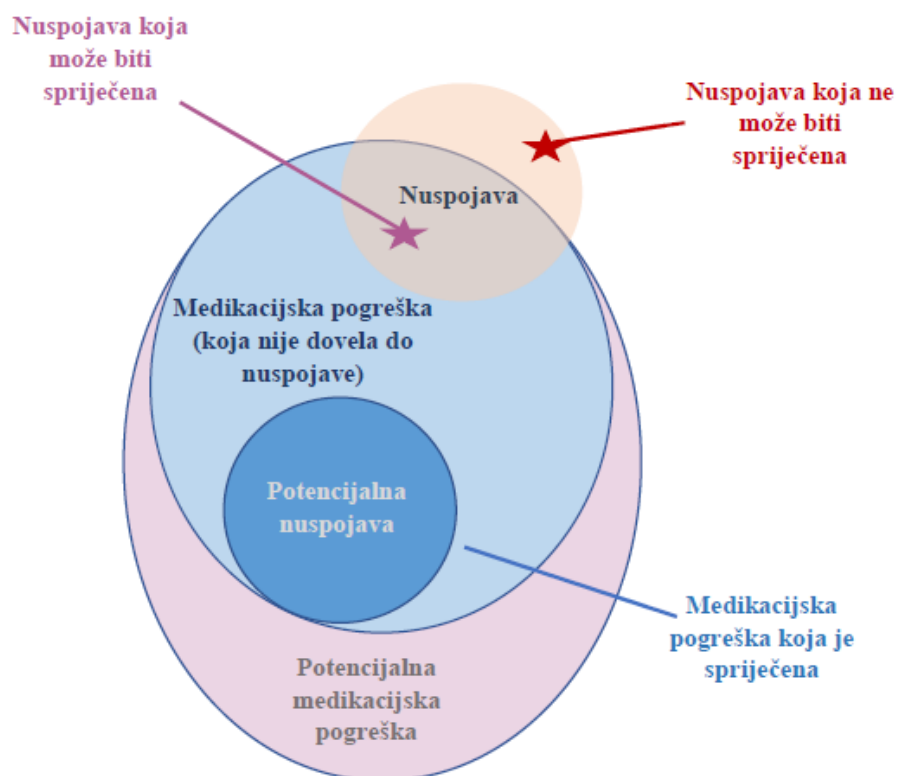
- Primjer: krivo pripremljeni lijek nije primijenjen pacijentu od strane medicinske sestre koja je primijetila pogrešku; odbijanje izdavanja loratadina od strane ljekarnika zbog neopravdane istovremene primjene desloratadina; odbijanje izdavanja lijeka pacijentu od strane ljekarnika koji je primjetio da je krivi lijek propisan, zbog sličnog naziva s lijekom koji je trebao biti propisan.

**Potencijalna medikacijska pogreška** (*potential medication error*) je prepoznavanje okolnosti koje bi mogle dovesti do medikacijske pogreške te mogu i ne moraju uključivati pacijenta. Ona uključuje moguće pogreške u propisivanju, čuvanju, izdavanju, pripremi ili primjeni lijeka od strane svih osoba koja su uključene u proces liječenja te može rezultirati medikacijskom pogreškom (14). Potencijalne medikacijske pogreške mogu biti važne i u procesu učenja, a kako bi se na vrijeme određene situacije i pogreške mogle izbjeći, potrebno ih je bilježiti.

- Primjer: ljekarnik je uočio slične nazive dva različita lijeka te upozorio da bi moglo doći do zamjene (pacijent nije bio uključen u proces); jačine oralnih otopina lijekova su često

različito prikazane (mg/ml ili mg/doza) pa je potrebno prije primjene ili zamjene jednog lijeka s drugim izračunati dozu kako bi ona ostala nepromijenjena.

Nuspojave koje nastanu kao posljedica medikacijske pogreške mogu biti spriječene. Za razliku od njih, nuspojave koje su već zabilježene i spomenute u Sažetku opisa svojstava lijeka smatraju se poznatim i prihvaćenim te će se vjerojatno dogoditi ovisno o učestalost nuspojave i drugih okolnosti, kao što su popratna terapija ili zdravstveno stanje pacijenta. Također, medikacijske pogreške koje nisu dovele do razvoja nuspojave mogu uključivati i potencijalnu nuspojavu, a takva nuspojava ukazuje na medikacijsku pogrešku koja je spriječena (Slika 2.) (14).



**Slika 2.** Korelacija između medikacijskih pogrešaka, nuspojave koje mogu biti spriječene, nuspojave koje ne mogu biti spriječene i medikacijskih pogrešaka koje su spriječene (14).

**Predoziranje lijeka** je primjena količine lijeka koja se daje po primjeni ili kumulativno, a koja je iznad maksimalne preporučene doze prema odobrenim informacijama o proizvodu.

- Primjer: pokušaj samoubojstva.

**Primjena lijeka izvan odobrene indikacije** je namjerna primjena lijeka za indikacije koje nisu odobrene prema uvjetima odobrenja.

- Primjer: primjena pregabalina za liječenje migrene; primjena metformina u terapiji sindroma policističnih jajnika.

**Zloupotrebavanje lijeka** je trajna ili sporadična, namjerna pretjerana upotreba lijekova koja je praćena štetnim fizičkim ili psihološkim učincima.

- Primjer: primjena diuretika za mršavljenje; zloupotrebavanje benzodiazepina.

**Pogrešna primjena lijeka** je namjerna i neprimjerena primjena lijeka, koja nije u skladu s uvjetima odobrenja (10).

- Primjer: dugotrajna terapija benzodiazepinima i Z - lijekovima; dugotrajna terapija kodeinom; dugotrajna terapija dekongestivnim kapima za nos; nedovršena terapija antibiotikom jer se pacijent osjeća bolje.

#### **1.4. NOVA EUROPSKA (EU) LEGISLATIVA**

U 2012. godini objavljena je nova Europska (EU) legislativa o farmakovigilanciji (u daljnjem tekstu: EU legislativa), koja je proširila opseg definicije nuspojave tako da uključuje odgovor na lijek koji je štetan i neželjen, a koji proizlazi ne samo primjenom lijeka unutar, nego i izvan uvjeta odobrenja. Nedavnom studijom je dokazano da su nuspojave do kojih dolazi primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, kao što su medikacijske pogreške, slučajno predoziranje ili

zlouporaba lijekova, važni razlozi za ukidanje odobrenja i suspenziju lijekova (15). Dobro utvrđena činjenica je i da su medikacijske pogreške najčešće među nuspojavama koje nastaju primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja (16). Tako je 2015. godine objavljena Smjernica dobre prakse o bilježenju, kodiranju, prijavljivanju i ocjeni medikacijskih pogrešaka (u daljnjem tekstu: Smjernica) (14), koja potiče suradnju i razmjenu podataka između institucija koje prikupljaju podatke o nuspojavama nastalim primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja. EudraVigilance je centralizirana europska baza nuspojava lijekova, za prijavljivanje, procjenu i analizu sumnji na nuspojave lijekova u Europskom gospodarskom prostoru, koji su odobreni ili u kliničkim istraživanjima. EMA i nacionalna regulatorna tijela država članica EU kontinuirano prate sve dostupne podatke u bazi EudraVigilance (17) te utvrđuju postoje li novi rizici, jesu li se postojeći rizici promijenili ili imaju utjecaj na omjer koristi i rizika lijeka. U Republici Hrvatskoj je to Hrvatska Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Za razliku od medikacijskih pogrešaka koje su dovele do razvoja nuspojave, ostali tipovi medikacijskih pogrešaka koje nisu dovele do razvoja nuspojave, uključujući i one koje su spriječene, bilježe se u Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (*Periodic Safety Update Report*). To je izvješće o sigurnosti lijeka koje sadrži sveobuhvatnu i kritičku analizu omjera koristi i rizika primjene lijeka uzimajući u obzir sve dostupne podatke. Istraživanje Newbould i suradnika uključivalo je definiranje medikacijskih pogrešaka u europskoj bazi nuspojava Eudravigilance, u razdoblju od 2002. do 2015. godine. Rezultati su pokazali kako se stopa prijavljivanja medikacijskih pogrešaka tijekom razdoblja od 2002. do kraja 2015. godine povećala te se kao mogući razlozi navode povećana svijest o važnosti prijavljivanja nuspojava, promjene u terminologiji MedDRA-e (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), promjene EU legislative o farmakovigilanciji iz 2012. godine, ali i mogući veći rizik od pogreške zbog sve veće dostupnosti lijekova na tržištu (18,19).

Kroz formalnu suradnju uspostavljenu 2016. godine, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) prosljeđuje HALMED-u informacije o sumnjama na trovanje lijekovima, a HALMED te informacije obrađuje kao prijavu sumnje na nuspojavu. Daljnjom standardizacijom postupaka bilježenja i praćenja nuspojava do kojih dolazi primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja omogućen je razvoj daljnjih radnji u svrhu njihove prevencije.

## **1.5. NEPRIKLADNA PRIMJENA LIJEKOVA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA**

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (*World Health Organisation*), osobe starije životne dobi se definiraju kao one starije od 65 godina. Starenje je proces koji mijenja farmakodinamiku i farmakokinetiku lijekova. Na taj način utječe na odabir lijeka, njegovo doziranje, ali i povećava rizik za pojavu neželjenih djelovanja. Pokazalo se kako u većini industrijaliziranih zemalja, osobe starije životne dobi koriste i do tri puta više lijekova na recept u odnosu na mlađe osobe te kupuju do 70 % lijekova bez recepta. Također, u Europi osobe starije od 65 godina troše 2,3 puta veću količinu zdravstvene zaštite od mlađih osoba (20).

Akutne i kronične bolesti češće su u starijoj populaciji, kao i primjena većeg broja lijekova koje koriste. Neprikladno propisivanje lijekova starijim osobama je vrlo često, a povezano je s povećanim rizikom od nastanka nuspojava, interakcija, povećanog morbiditeta i mortaliteta te većim korištenjem zdravstvene zaštite (21,22). Brojne studije ukazuju na učestalo neprikladno propisivanje lijekova. Tako se u istraživanju Gallagher i suradnika u SAD-u pokazalo kako je kod 32 % starijih bolesnika pri prijemu u bolnicu bio propisan neodgovarajući lijek, a kod 49 % starijih bolesnika s neodgovarajuće propisanim lijekom se manifestiralo i neželjeno djelovanje lijeka (22).

## 1.6. IDENTIFIKACIJA I KARAKTERISTIKE NUSPOJAVA

Sistemski pregled Alhawassi i suradnika obuhvatio je 14 studija o učestalosti nuspojava kod osoba starijih od 65 godina, iz perioda od 2003. do 2013. godine. Najmanje jedan od deset pacijenata doživjet će nuspojavu za vrijeme hospitalizacije ili nuspojavu koja vodi do hospitalizacije. Također, pacijentice s većim brojem komorbiditeta i lijekova su pod većim rizikom od razvoja nuspojava (23). U istraživanju Davies i suradnika identificirane su nuspojave nastale nakon prijema pacijenata u Royal Liverpool sveučilišnu bolnicu, unutar šestomjesečnog perioda u 2005. godini. Na uzorku od 3322 zaprimljena pacijenta, njih 524 (15,8 %) je iskusilo barem jednu nuspojavu, a više od pola identificiranih nuspojava bilo je moguće izbjeći. Starija životna dob, prijem pacijenta na medicinski odjel, ženski spol i veći broj lijekova identificirani su kao faktori rizika (6). Opservacijsko istraživanje Hofer - Dueckelmann i suradnika je u dva tromjesečna perioda u 2007. i 2008. godini identificiralo nuspojave kod 7,6 % starijih pacijenata zaprimljenih na dva odjela interne medicine, dok je u 4,6 % pacijenata nuspojava bila razlog prijema. U 62 % slučajeva radilo se o ozbiljnim, životno ugrožavajućim ili fatalnim nuspojavama. Značajno više identificiranih nuspojava bilo je kod žena u dobi iznad 81 godine (8). Slične rezultate pokazalo je istraživanje u Brighton i Sussex sveučilišnoj bolnici, u periodu od tri mjeseca u 2007. i 2008. godini, gdje se opisuje učestalost nuspojava u populaciji pacijenata iznad 80 godina. U uzorku od 560 pacijenata, barem jedna nuspojava uočena je kod njih 74 (13,2 %), a većina ih je identificirana kod žena. Zanimljivo je kako je 63 % nuspojava moglo biti spriječeno, od čega se većinom radilo o ozbiljnim ili životno ugrožavajućim nuspojavama (24).

Sama činjenica da nuspojave mogu biti spriječene, daje na razmišljanje koji su sve uzroci koji dovode do njihovog razvoja. Tako su Leone i suradnici iz talijanske baze spontano prijavljenih nuspojava na području 5 talijanskih regija identificirali pacijente kod kojih su interakcije

lijekova dovele do razvoja nuspojava. Na uzorku od 45315 prijavljenih nuspojava, u periodu od siječnja 1990. do prosinca 2007. godine, identificirano je 5345 (30,2 %) prijava s potencijalnim interakcijama lijekova, od čega je kod 1159 (21,7 %) pacijenata izloženost interakciji lijekova uzrokovala nuspojavu (25). U Hrvatskoj je također provedeno slično ispitivanje. Retrospektivno opservacijsko istraživanje (ožujak 2005. - prosinac 2008.) obradilo je spontano prijavljene nuspojave HALMED-u te su otkrivene potencijalne i stvarne interakcije lijekova. Na uzorku od 1209 prijava koje su uključivale više od jednog lijeka, kod njih 468 (38,7 %) se radilo o potencijalnoj interakciji lijekova, a kod 94 (7,8 %) o stvarnim interakcijama lijekova koje su dovele do nuspojave (26). Na Novom Zelandu je provedeno retrospektivno istraživanje s ciljem određivanja medikacijskih pogrešaka iz nacionalne farmakovigilancijske baze (01.01.-31.12.2007) te je na uzorku od 1412 izvješća, 61 (4,3 %) izvješće ocjenjeno kao nuspojava koja se mogla spriječiti, od čega se u 62 % slučajeva radilo o osobama starijim od 65 godina (27). Nadalje, iranska Agencija za hranu i lijekove provela je retrospektivno istraživanje s ciljem određivanja učestalosti medikacijskih pogrešaka iz nacionalne farmakovigilancijske baze u razdoblju od 2015. do 2017. godine primjenom p - metode. P - metoda je standardizirani alat preporučeni od Svjetske zdravstvene organizacije za sustavno otkrivanje medikacijskih pogrešaka iz ICSR (*Individual Case Safety Report*) izvješća, tj. prijavljenih sumnji na nuspojavu, koji se šalju farmakovigilancijskim centrima. Svrha ove metode je isključivo otkrivanje medikacijskih pogrešaka, ne i njihovo klasificiranje. Temelji se na identificiranju bilo kojeg faktora rizika koji povećava vjerojatnost nastanka nuspojave (16). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da premda se broj nuspojava koje su mogle biti spriječene povećao od 2015. do 2017. sa 601 na 630, udio svih prijavljenih nuspojava u tom razdoblju smanjio se sa 7,32 % na 6,44 % (28). Istraživanje Iftikhar i suradnika je imalo za cilj procijeniti učestalost i uzroke nuspojave antibiotika među hospitaliziranim pacijentima u Pakistanu. Korišten je Naranjo algoritam, a pokazalo se kako je 58,4 % štetnih događanja bilo

moгуće spriječiti, te da je većina uzrokovana medikacijskim pogreškama (29). Mirošević Skvrce i suradnici proveli su prvo sveobuhvatno istraživanje nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja. Iz HALMED-ove farmakovigilancijske baze, na uzorku od 679 prijavljenih nuspojava u 2012. i 2016. godini, identificirane su 162 (23,9 %) nuspojave nastale primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja, 370 (54,5 %) nuspojave nastalih primjenom lijeka unutar uvjeta odobrenja, a 147 (21,6%) nuspojave se nije moglo procijeniti. Nuspojave nastale izvan uvjeta odobrenja bile su uzrokovane u većini slučajeva medikacijskim pogreškama, zatim primjenom lijeka izvan odobrene indikacije, pogrešnom primjenom lijeka i predoziranjem. Također, zabilježeno je 19,67 % nuspojava nastalih primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja u 2012. godini, a 68,32 % u 2016. godini, što pokazuje značajan porast nakon implementacije nove EU legislative (26).



## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Prilikom pregleda dostupne literature uočen je veliki broj istraživanja o učestalosti i identifikaciji nuspojava, njihovom uzroku i karakteristikama te razvoju metoda za otkrivanje i sprječavanje razvoja istih. Implementacijom nove EU legislative iz 2012. godine povećala se svjesnost o nuspojavama nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, no još uvijek nema dovoljno istraživanja na tu temu, posebice kod pacijenata starije životne dobi.

Cilj ovog istraživanja je odrediti učestalost i okarakterizirati spontano prijavljene nuspojave HALMED-u u 2012. i 2016. godini kod osoba starijih od 65 godina, koje su nastale zbog primjene lijekova izvan uvjeta odobrenja. Dodatno, cilj je odrediti je li uzrok nastanka nuspojava medikacijska pogreška, predoziranje lijeka, primjena lijeka izvan odobrene indikacije, pogrešna primjena lijeka ili zlouporaba lijeka. Na osnovu rezultata istraživanja predložit će se odgovarajuće preporuke kako bi se smanjile nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starije životne dobi.

## **3. MATERIJALI I METODE**

### **3.1. DIZAJN**

Retrospektivno opservacijsko istraživanje spontano prijavljenih sumnji na nuspojave HALMED-u u 2012. i 2016. godini. Obuhvaćene su samo prijave nuspojava za osobe starije od 65 godina, koje su definirane kao sigurne, vjerojatne ili moguće (30). Prijave nuspojava koje se odnose na cjepiva nisu uključene u ovu analizu.

### **3.2. IZVOR PODATAKA**

U Republici Hrvatskoj, većina spontano prijavljenih nuspojava prijavljuje se izravno regulatornom tijelu HALMED-u, od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata. HALMED prima nuspojave izravno i od IMI-a. Osim toga, nuspojave mogu biti prijavljene i neizravno nositelju odobrenja. Time se poboljšava sigurnost uporabe lijekova i zaštita javnog zdravlja. HALMED te informacije obrađuje kao prijavu sumnje na nuspojavu te ih dostavlja nacionalnim, europskim i svjetskim bazama podataka o nuspojavama.

Hrvatska je 01.07.2013. postala članica EU, što je ujedno i datum primjene nove EU legislative. U srpnju 2013. godine uspostavljeni su detaljni mehanizmi izvještavanja o nuspojavama novim Zakonom o lijekovima (31–33) i Pravilnikom o farmakovigilanciji (34), koji je uključio izmijene u definiciji nuspojave prema novoj EU legislativi. Budući da je ranije spomenuta Smjernica iz 2015. godine usvojena, 2016. godina se smatra relevantnom godinom koja slijedi proces pune provedbe nove EU legislative u Hrvatskoj.

Kako bi se procijenila učestalost nuspojava koje nastaju primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja nakon objave Smjernice iz 2015. godine te samim time utvrdio stupanj implementacije nove EU legislative, obradile su se i usporedile prijavljene nuspojave iz razdoblja prije primjene nove EU legislative u Hrvatskoj (01.01.2012.-31.12.2012.) i nakon njene primjene (01.01.2016.-31.12.2016.).

Kriteriji za valjanu prijavu nuspojave definirani su u Smjernicama međunarodne konferencije za usklađivanje (*International Conference on Harmonization*) (35). Nuspojave su kodirane medicinskim rječnikom za regulatorne poslove MedDRA (19), kojeg koriste regulatorna tijela, farmaceutske kompanije i kliničke istraživačke organizacije za razmjenu regulatornih informacija o lijekovima. Kako bi se preciznije opisao pojam „*medikacijske pogreške*“, u okviru MedDRA 18.0 rječnika uveden je dodatni HLGTT pojam (*Higher - Level Group Term*) „*problemi s primjenom lijeka*“ s ciljem razlikovanja nenamjernih/slučajnih od namjernih događaja (primjena lijeka izvan odobrene indikacije ili pogrešna primjena lijeka). U ovom istraživanju korištena je MedDRA 20.0.

### **3.3. ANALIZA PODATAKA**

U analizu je uključena svaka peta prijava u 2012. godini i svaka deseta prijava u 2016. godini prijavljena HALMED-u, čineći tako dva skupa podataka, jedan koji počinje 01.01.2012., a drugi 01.01.2016. Broj analiziranih prijava odgovara otprilike 10 % od ukupnog broja zaprimljenih prijava u svakoj godini. Ako peta, odnosno deseta prijava, za 2012. odnosno 2016. godinu nije udovoljila kriterijima za uključivanje, u analizu je uključena prva sljedeća koja ispunjava kriterije. Zatim se izračunao udio prijavljenih nuspojava u osoba starijih od 65 godina te su detaljnije analizirane i prema godini prijave.

Rezultati prikazani ovim specijalističkim radom dio su rezultata veće, sveobuhvatnije studije (36), kojom je ukupno obrađeno 679 prijava nuspojava HALMED-u u 2012. i 2016. godini. Udio spontano prijavljenih nuspojava u osoba starijih od 65 godina iznosio je 28,9 % (N=196) što je obrađeno u ovom specijalističkom radu.

Sažetak opisa svojstava lijeka korišten je kao referentni dokument za određivanje povezanosti nuspojave s primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja. Procjena je provedena od strane dva farmaceuta, jednog kliničkog farmaceuta te dva viša ocjenitelja farmakovigilancije, koristeći unaprijed definirane kriterije. Svaki slučaj su ocjenjivala najmanje dva ocjenjivača različite stručnosti. Ukoliko je bilo odstupanja u ocjeni, slučaj se ocijenio razgovorom i postizanjem konsenzusa između svih pet ocjenjivača. U jednom slučaju moguće je bilo identificirati više uzroka nastanka nuspojave: medikacijska pogreška, predoziranje lijeka, primjena lijeka izvan odobrene indikacije, pogrešna primjena lijeka ili zlouporaba lijeka. Ukoliko je identificirana medikacijska pogreška, odredila se vrsta medikacijske pogreške (medikacijska pogreška koja je dovela do nuspojave, medikacijska pogreška koja nije dovela do nuspojave, potencijalna medikacijska pogreška, medikacijska pogreška koja je spriječena) (14). Nuspojave povezane s primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja analizirane su prema dobi bolesnika, prijavitelju, ozbiljnosti nuspojave (37,38), organskom sustavu prema MedDRA-i (*System Organ Class, SOC*) (4), Anatomsko terapijsko kemijskoj (ATK) klasifikaciji, broju korištenih lijekova i komorbiditeta.

Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi modul VI - Prikupljanje, upravljanje i podnošenje izvještaja o sumnjivim nuspojavama na medicinskim proizvodima (39), Smjernica o dobroj praksi prilikom bilježenja, kodiranja, prijavljivanja i ocjene medikacijskih pogrešaka (14) i Referentni dokument o prikupljanju i izvještavanju o uporabi lijeka izvan uvjeta odobrenja u farmakovigilanciji (40) pružile su važne definicije i pojašnjenja pojmova korištenih

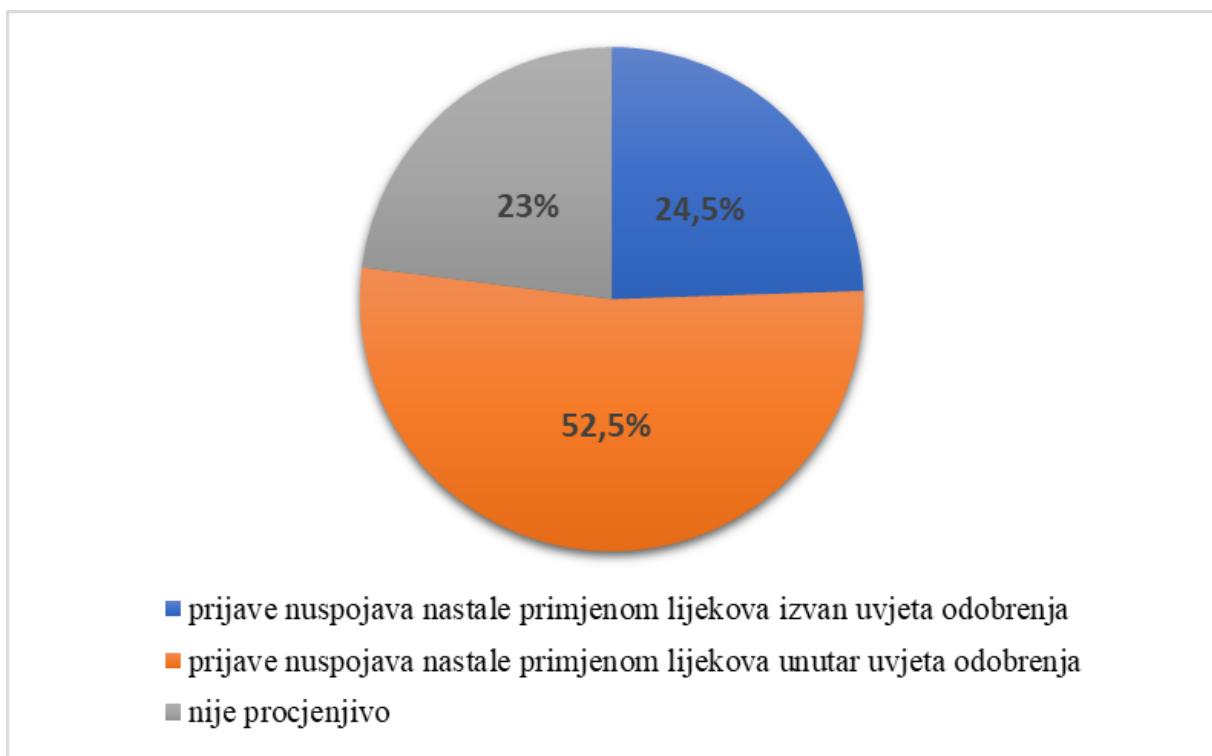
u ovoj studiji. Izrazi „prije i nakon primjene nove EU legislative“ korišteni su za određivanje razdoblja prije i nakon provedbe nove EU legislative u Hrvatskoj.

Statistička obrada podataka provedena je računalnim programom IBM SPSS v. 20.0. (*Statistical Package for Social Sciences*). Usporedbe su provedene s razinom značajnosti  $p < 0,05$ .

## 4. REZULTATI

### 4.1. NUSPOJAVE LIJEKOVA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA

Od ukupno 196 obrađenih prijava nuspojava HALMED-u u osoba starijih od 65 godina, 91 (46,4 %) prijava je bila prije primjene nove EU legislative, dok je 105 (53,6 %) prijava bilo nakon njene primjene. Daljnjom analizom, utvrđeno je da je 48 (24,5 %) prijava povezano s primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja, 103 (52,5 %) prijave s primjenom lijeka unutar uvjeta odobrenja, a kod 45 (23 %) prijava nije bilo dovoljno podataka za moguću procjenu te su definirane kao „nije procjenjivo“ (Slika 3.).



**Slika 3.** Prikaz spontano prijavljenih nuspojava HALMED-u u 2012. i 2016. godini kod osoba starijih od 65 godina.

Raspon godina kod osoba starijih od 65 godina iznosi 65 do 95 godina (medijan 72 godine), s tim da je 62,2 % (N=122) pacijenata bilo ženskog spola, 36,2 % (N=71) pacijenata muškog spola, a kod 1,5 % (N=3) pacijenata nisu bili navedeni podaci. Nuspojave su HALMED-u prijavljene od strane zdravstvenih djelatnika u 94,4 % slučajeva, i to od strane liječnika u 50,5 % (N=99) slučajeva, farmaceuta 42,9 % (N=84) te drugih zdravstvenih djelatnika u 1 % (N=2) slučajeva. Preostalim izvjestiteljima smatraju se pacijenti ili drugi nezdravstveni djelatnici (N=11; 5,6 %). Kod 83,7 % (N=164) pacijenata bila su 1 do 4 komorbiditeta, kod 9,7 % (N=19) pacijenata 5 ili više komorbiditeta, dok za 6,6 % (N=13) pacijenata nisu bili navedeni podaci. Pacijenti su u terapiji imali 1 do 4 lijeka u 80,6 % (N=158) slučajeva, dok je 19,4 % (N=38) pacijenata koristilo 5 i više lijekova.

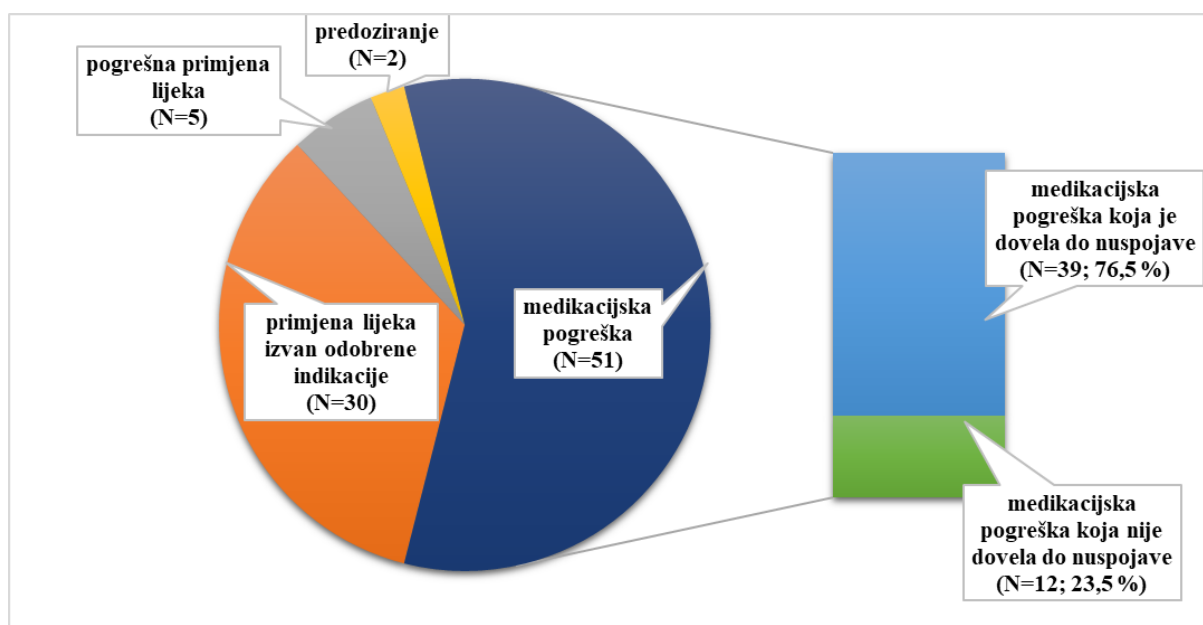
Identificirano je 69 (35,2 %) ozbiljnih prijava nuspojava koje su većinom dovele do razvoja ostalih medicinski značajnih stanja (53,1 %) te potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem postojećeg bolničkog liječenja (29,6 %). U 13,6 % slučajeva se radilo o nuspojavama opasnim po život, a u 2,5 % o nuspojavama koje su dovele do nesposobnosti. Kod jednog slučaja se radilo o nuspojavi koja je dovela do smrti. Budući da jedna prijava može sadržavati i više nuspojava, taj broj je bio puno veći te je identificirano ukupno 500 nuspojava u osoba starijih od 65 godina, od čega su 224 (44,8 %) nuspojave bile ozbiljne.

Prema ATK klasifikaciji lijekova, nuspojave su najčešće bile uključene kod lijekova koji djeluju na krvožilni sustav (ATK skupina C), lijekova za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora (ATK skupina L) i lijekova s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B), zatim kod lijekova s djelovanjem na živčani sustav (ATK skupina N), lijekova s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari (ATK skupina A), lijekova za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J) i drugih. Poremećaji probavnog sustava (18,8 %) i poremećaji kože i potkožnog tkiva (16,2 %) bile su najčešće prijavljene nuspojave, zatim opći poremećaji i nuspojave nastale na mjestu primjene (10,4 %) te poremećaji živčanog sustava

(9,2 %). U 71,9 % prijavljenih slučajeva radilo se o nuspojavama tipa A, dok je ostalih 28,1 % slučajeva činilo nuspojave tipa B.

#### **4.2. NUSPOJAVE NASTALE PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA**

Od 48 prijava nuspojave koje su nastale zbog primjene lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina, većina je bila uzrokovana medikacijskim pogreškama (N=39). Ukupno je identificirana 51 medikacijska pogreška, i to njih 39 (76,5 %) koje su dovele do nuspojave i 12 (23,5 %) medikacijskih pogrešaka koje nisu dovele do nuspojave (Slika 4.). U analiziranim prijavama nije bilo potencijalne medikacijske pogreške, kao ni medikacijske pogreške koja je spriječena. Primjena lijeka izvan odobrene indikacije identificirana je u 30 slučajeva, dok je pogrešna primjena lijeka i predoziranje utvrđeno u 5, odnosno 2 slučaja. Zlouporebe lijeka nije bilo među analiziranim prijavama (Slika 4.).

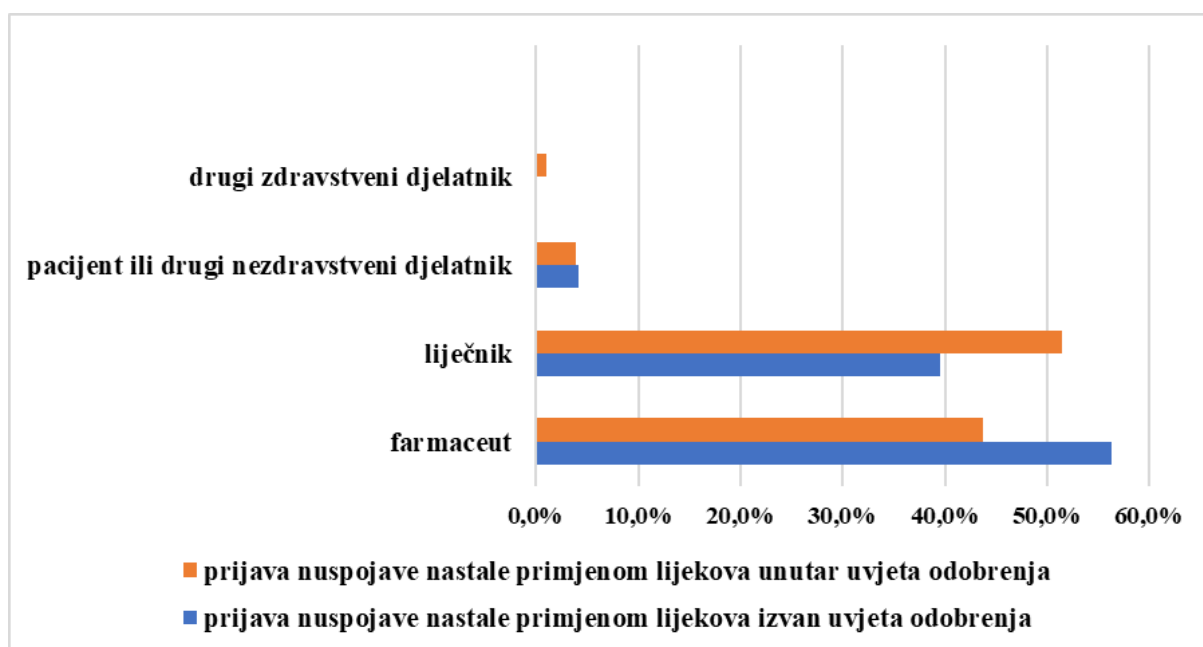


**Slika 4.** Prikaz slučajeva u kojima je lijek primjenjen izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina.



Najčešći uzroci medikacijskih pogrešaka koje su dovele do nuspojave bili su kriva doza lijeka (32,6 %), kriva indikacija (30,2 %) te interakcija lijek - lijek (16,3 %). Kod medikacijskih pogrešaka koje nisu dovele do nuspojave najčešći uzrok bila je interakcija lijek - lijek (23,1 %) i kriva indikacija (23,1 %).

Nuspojave lijekova primjenjenih izvan uvjeta odobrenja su u 62,5 % slučajeva bile prisutne kod žena (N=30) te u 37,5 % kod muškaraca (N=18). HALMED-u su nuspojave bile prijavljene od strane zdravstvenog djelatnika u 95,8 % (N=46) slučajeva i to od strane farmaceuta u 56,2 % (N= 27) slučajeva i liječnika u 39,6 % (N=19). Od strane pacijenata ili nezdravstvenih djelatnika prijavljena su samo 2 slučaja (4,2 %). Kod 85,4 % (N=41) pacijenata bila su 1 do 4 komorbiditeta, kod 8,4 % (N= 4) pacijenata 5 ili više komorbiditeta, dok za 6,3 % (N= 3) pacijenata nisu bili navedeni podaci. Ukupno je 81,3 % (N=39) pacijenata imalo u terapiji 1 do 4 lijeka, a 18,8 % (N=9) pacijenata je koristilo 5 ili više lijekova.



**Slika 5.** Usporedba prijava nuspojave nastalih primjenom lijekova unutar uvjeta odobrenja i prijava nuspojave nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina prema prijavitelju.

Identificirano je 19 (39,6 %) ozbiljnih prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, koje su većinom dovele do razvoja ostalih medicinski značajnih stanja (45,8 %) te potrebe za bolničkim liječenjem ili produljenjem postojećeg bolničkog liječenja (37,5 %). U 16,7 % slučajeva se radilo o nuspojavama koje su vodile do život opasnog stanja (Tablica 3.). Budući da jedna prijava može sadržavati i više nuspojava, taj broj je bio puno veći te su identificirane ukupno 132 nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina, od čega su 72 (54,5 %) nuspojave bile ozbiljne.

**Tablica 3.** Primjeri ozbiljnih nuspojava nastalih primjenom lijeka izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina.

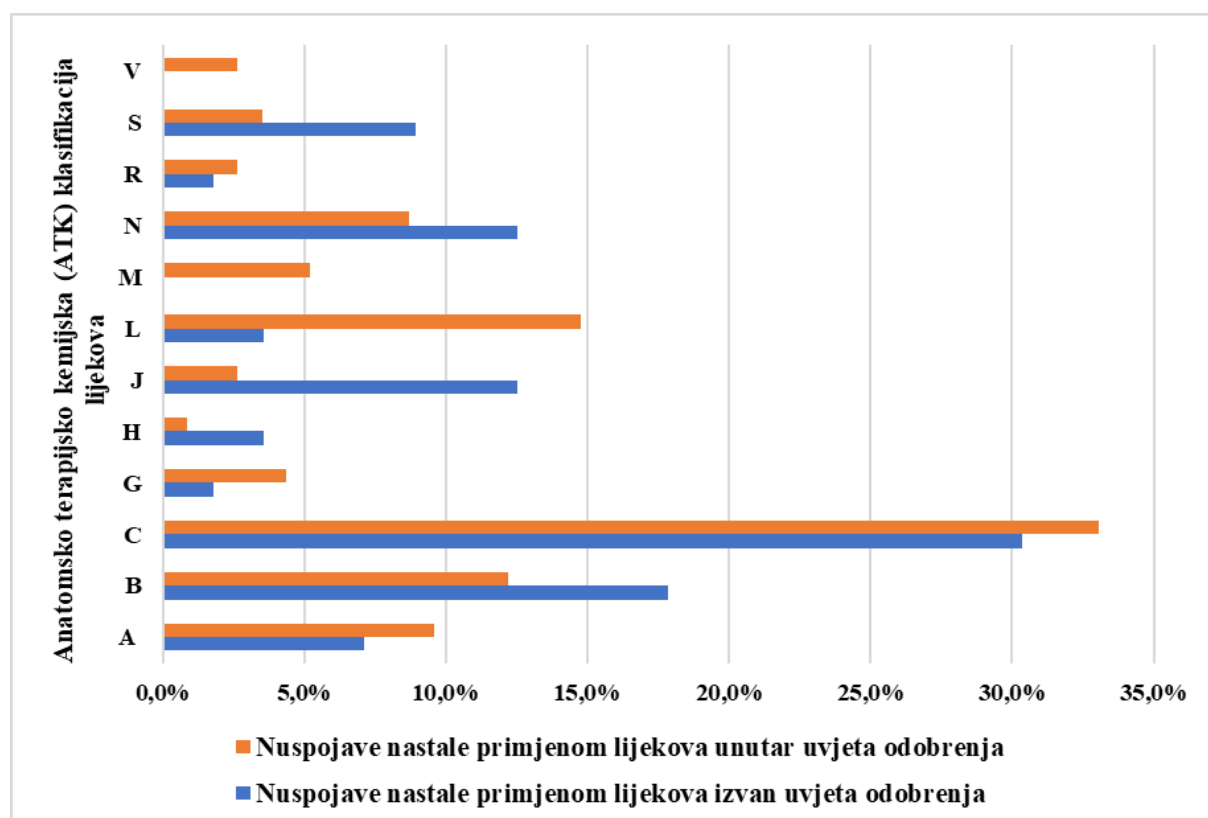
|  | <b>Prijavljena nuspojava</b>                             | <b>Uzrok / Primjena lijeka izvan uvjeta odobrenja</b>   |
|--|--|---|
| <b>Nuspojave koje su dovele do ostalih medicinski značajnih stanja</b> | zatajenje srca, aritmija                                 | interakcija dva topikalna beta – blokatora (betaksolol i levobunolol)   |
|  | bol u prsima, oticanje prsa, mastitis                    | primjena početne previsoke doze karbamazepina za indikaciju neuralgija trigeminusa  |
|  | povraćanje, mučnina, nemogućnost uriniranja              | primjena kodeina kod pacijenta s astmom   |
|  | krvarenje hemeroida, krvarenje gingive, krvarenje kolona | primjena dabigatrana izvan odobrene indikacije  |
|  | eritem, gušenje  | dva puta uvođenje lijeka sulfametoksazol + trimetoprim u terapiju, iako je pacijent nakon prve primjene lijeka imao interakciju ( drugi put je lijek primjenjen u nižoj dozi) |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <b>Nuspojave koje su dovele do potrebe za bolničkim liječenjem</b> | angioedem   | duplikacija lijeka (perindopril + perindopril/indapamid)   |
|  | povišene vrijednosti INR                                  | interakcija martefarina i flukonazola  |
|  | bol u ekstremitetima, ozljeda mišića, puknuće tetive      | primjena levofloksacina izvan odobrene indikacije  |
|  | pokušaj samoubojstva                                      | predoziranje gabapentinom  |
|  | rabdomioliza, neuroleptički maligni sindrom, somnolencija | primjena haloperidola izvan odobrene indikacije (u terapiji depresije)   |
| <b>Nuspojave koje su dovele do život opasnog stanja</b>            | krv u stolici   | primjena dabigatrana izvan odobrene indikacije   |
|  | hemoragijski šok  | predoziranje heparinom (otopina za injekciju)  |
|  | egzacerbacija bolesti i pokušaj samoubojstva              | izostanak praćenja pacijenta nakon uvođenja terapije duloksetinom (nakon 10 mjeseci nema poboljšanja u terapiji) |
|  | anafilaktička reakcija, pruritus, eritem                  | prebrza intravenska primjena vankomicina   |

Prema ATK klasifikaciji lijekova, nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja najčešće su bile uključene kod lijekova koji djeluju na krvožilni sustav (ATK skupina C) i lijekova s djelovanjem na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B), zatim lijekova za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J), lijekova s djelovanjem na živčani sustav (ATK skupina N) te lijekova koji djeluju na osjetila (ATK skupina S). Najčešći lijekovi koji su doveli do nuspojave primjenom izvan uvjeta odobrenja kod osoba starijih od 65 godina bili su ramipril, lizinopril, perindopril, amlodipin, dabigatran, varfarin, klaritromicin, sulfametoksazol + trimetoprim i bimatoprost (Tablica 4.).

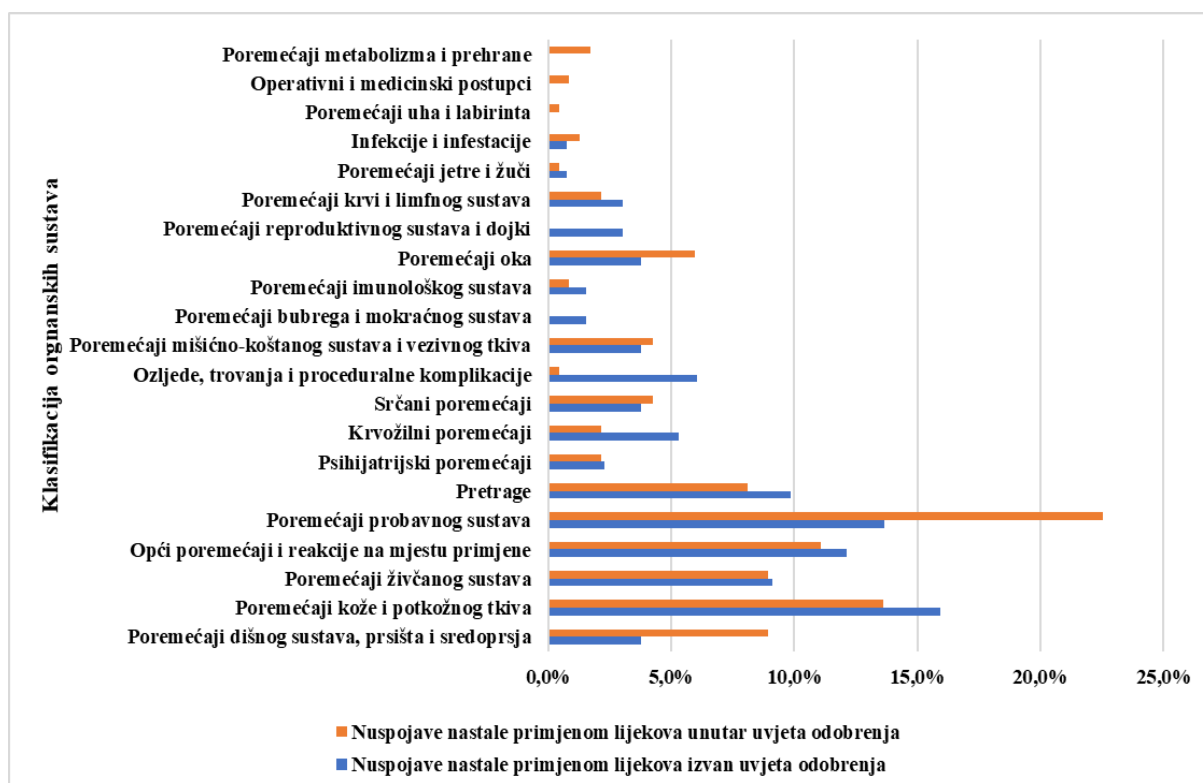
**Tablica 4.** Primjeri lijekova koji su doveli do nuspojava zbog primjene izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina.

| ATK klasifikacija<br>lijekova | Lijek  |
|-------------------------------|--|
| C                             | ramipril, lizinopril, perindopril, amlodipin, indapamid  |
| B                             | dabigatran, varfarin, rivaroksaban   |
| J                             | klaritromicin, sulfametoksazol+ trimetropim, vankomicin, levofloksacin, metronidazol, flukonazol |
| N                             | tramadol, digoksin, karbamazepin, oksazepam  |
| S                             | bimatoprost, betaksolol, brimonidin  |



**Slika 6.** Usporedba nuspojava nastalih primjenom lijekova unutar uvjeta odobrenja i nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina prema ATK klasifikaciji lijekova.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva (15,9 %) te poremećaji probavnog sustava (13,6 %) bile su najčešće prijavljene nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, zatim slijede opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (12,1 %) te poremećaji živčanog sustava (9,1 %). Najčešće nuspojave bile su pruritus, eritem, mučnina, povraćanje, slabost, predoziranje i hipotenzija (Tablica 5.). U 66,7 % prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja radilo se o nuspojavama tipa A, a u 33,3 % prijava o nuspojavama tipa B.



**Slika 7.** Usporedba nuspojave nastalih primjenom lijekova unutar uvjeta odobrenja i nuspojave nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina prema Klasifikaciji organskih sustava.

**Tablica 5.** Primjeri nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u osoba starijih od 65 godina.

| <b>Klasifikacija organskih sustava</b>                        | <b>Nuspojave</b>  |
|---|---|
| <b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>                      | pruritus, eritem, gubitak kose, osip po licu, crvenilo lica, svrbež lica, osip po trupu, angioedem, znojenje                                      |
| <b>Poremećaji probavnog sustava</b>                           | mučnina, povraćanje, suha usta, krv u stolici, abdominalna bol, krvarenje hemeroida, krvarenje gingive, konstipacija                              |
| <b>Opći poremećaji i reakcije nastale na mjestu primjene</b>  | slabost, umor, oticanje nogu, oticanje vrata, tresavica, povećano uriniranje, tremor  |
| <b>Pretrage</b>   | povišena glukoza u krvi, povišena kreatin kinaza, povišen INR, povišena alanin aminotransferaza, povišena aspartat aminotransferaza, povišen tlak |
| <b>Poremećaji živčanog sustava</b>                            | glavobolja, vrtoglavica, somnolencija, trnci u rukama i stopalima, neuroleptički maligni sindrom, motorna disfunkcija                             |
| <b>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</b>          | predoziranje, ozljeda mišića, puknuće tetive  |
| <b>Krvožilni poremećaji</b>                                   | hipotenzija, hematoma, hemoragijski šok   |
| <b>Poremećaji mišićno – koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> | mialgija, oticanje gležnja, rabdomioliza, bol u ekstremitetima  |
| <b>Poremećaji oka</b>   | iritacija oka, crvenilo oka, hematoma kapka   |
| <b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>        | suhi kašalj, egzacerbacija KOPB-a, osjećaj gušenja  |
| <b>Srčani poremećaji</b>                                      | zatajenje srca, aritmija, bradikardija, hipotenzija, vrtoglavica  |
| <b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>              | mastitis, bol u dojkama (kod muškaraca), oticanje dojki (kod muškaraca)   |
| <b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>                      | leukocitoza, neutropenija, leukopenija, retroperitonealni hematoma  |
| <b>Psihijatrijski poremećaji</b>                              | pokušaj samoubojstva, suicidalno ponašanje  |
| <b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>                 | bol u bubrezima, nemogućnost uriniranja   |
| <b>Poremećaji imunološkog sustava</b>                         | anafilaktička reakcija, alergijska reakcija   |
| <b>Poremećaji jetre i žuči</b>                                | lezije jetre  |
| <b>Infekcije i infestacije</b>                                | herpes labialis   |

### **4.3. PREPOZNAVANJE PRIJAVA NUSPOJAVA NASTALIH PRIMJENOM LIJEKOVA IZVAN UVJETA ODOBRENJA U OSOBA STARIJIH OD 65 GODINA OD STRANE IZVJESTITELJA**

Nakon implementacije nove EU legislative utvrđen je mali porast broja prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, a prepoznatih od strane izvjestitelja. Samo 3 od 20 prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja (15 %) je izvjestitelj prepoznao prije primjene nove EU legislative, u odnosu na 7 od 28 prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja (25 %) nakon primjene nove EU legislative, što nije bilo statistički značajno ( $p < 0,05$ ). Nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, a prepoznate od strane izvjestitelja, bile su prisutne kod žena u 90 % (N=9) slučajeva, a u 70 % (N=7) slučajeva se radilo o ozbiljnim nuspojavama. Prije primjene nove EU legislative izvjestitelji su prepoznali samo medikacijske pogreške i primjenu lijeka izvan odobrene indikacije, a nakon primjene nove EU legislative prepoznali su medikacijske pogreške, primjenu lijeka izvan odobrene indikacije, predoziranje i pogrešnu primjenu lijeka. Budući da se radi o malom broju nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, a prepoznatih od strane izvjestitelja, veća obrada nije bila moguća.

### **4.4. IZVJEŠĆA O NUSPOJAVAMA DEFINIRANA KAO “NIJE PROCJENJIVO”**

Kao što je prethodno spomenuto, utvrđen je prilično visok udio slučajeva ocijenjenih kao “nije procjenjivo” (45 od 196; 23 %), bez razlike u primjeni nove EU legislative (21 od 91 slučaja prije primjene u odnosu na 24 od 105 slučaja nakon primjene).

Budući da je prilično visok udio prijava koje se ne mogu ocjeniti, ključno je utvrditi razloge istog. Više je od jednog razloga (28,9 %) bilo odgovorno za definiranje slučajeva kao “neprocjenjivih”, nakon čega slijedi nedostatak podataka vezanih uz dozu lijeka (18 %), anamnezu (17,8 %), administraciju lijeka (11,1 %) te drugi razlozi (8,9 %). Nedostatak podataka o pacijentu, o praćenju lijeka, generičkom nazivu lijeka, indikaciji ili konkomitantnom lijeku, također su bili neki od razloga za definiranje slučajeva kao “nije procjenjivo”, ali u manjem obimu.



## 5. RASPRAVA

Stariji pacijenti koriste više lijekova od mlađe populacije, što povećava rizik od razvoja medikacijskih pogrešaka i problema s adherencijom. Prema podacima, 34 % svih propisanih recepata odnosi se na osobe starije životne dobi. Osim poteškoća poput polifarmacije, osobe starije životne dobi se suočavaju s fizičkim i kognitivnim oštećenjima što otežava pravilnu primjenu lijekova (npr. problemi s gutanjem, nemogućnost ili teže otvaranje pakiranja, čitanje uputa o lijeku). Raznolikost u veličini, boji i obliku tableta bi smanjila rizik od moguće pogreške prilikom uzimanja lijekova. Nadalje, stariji pacijenti nemaju pristup internetu poput mlađe populacije te je potrebno obratiti pažnju da svi potrebni materijali i informacije dođu do njih drugim adekvatnijim putem. Važno je da se starije pacijente pita što žele i kako se osjećaju kod primjene propisanog lijeka, umjesto nametanja lijeka bez razmatranja pacijentovih okolnosti i sposobnosti za sigurno korištenje (41).

Budući da su stariji pacijenti posebno ranjiva skupina, cilj ovog istraživanja bio je identificirati rizične faktore koji su doveli do nastanka nuspojava u osoba starijih od 65 godina. Tako je procijenjeno kako je oko četvrtina prijava nuspojava u osoba starije životne dobi uzrokovana primjenom lijekova izvan odobrenih uvjeta, iz čega proizlazi da je oko četvrtinu prijava nuspojava kod starijih pacijenata bilo moguće izbjeći. Ovaj rezultat je u skladu s rasponom rezultata dosadašnjih istraživanja. U velikom istraživanju Schmiedl i suradnika, provedenom u periodu od 2000. godine do 2008. godine, nuspojave su definirane kao one koje je bilo moguće izbjeći u 21,4 % pacijenata starijih od 70 godina (42). Davies i suradnici su pokazali kako je više od pola nuspojava bilo moguće izbjeći u uzorku od 3695 slučajeva nastalih prilikom prijema u bolnicu ili koje su nastale tijekom hospitalizacije (6). U istraživanju Tangiisurana i suradnika, 63 % nuspojava nastalih za vrijeme hospitalizacije je bilo moglo izbjeći u pacijenata starijih od 80 godina (24). Također, istraživanje Kanagaratnam i suradnika je identificiralo 27 % ozbiljnih nuspojava koje su mogle biti spriječene u osoba starijih od 65 godina (43).

Medikacijske pogreške su se pokazale kao vodeći uzrok nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, što je u skladu s rezultatima dosadašnjih istraživanja. Tako su Iftikhar i suradnici u svom istraživanju pokazali kako je većina nuspojava bila uzrokovana medikacijskim pogreškama, no bile su drugačije klasificirane. U 70 % slučajeva radilo se o medikacijskim pogreškama vezanim za praćenje pacijenta, a u 40 % o medikacijskim pogreškama nastalim zbog krivog odabira lijeka (29).

Nadalje, rezultati ovog specijalističkog rada pokazuju kako je identificirano 23,5 % medikacijskih pogrešaka koje nisu dovele do nuspojave i 76,5 % medikacijskih pogrešaka koje su dovele do nuspojave, a kao glavni uzrok nastanka tih medikacijskih pogrešaka bila je kriva doza lijeka. S tim se slaže i istraživanje Kunac i suradnika, u kojem 29,5 % medikacijskih pogrešaka nije dovelo do razvoja nuspojave, a 65,5 % medikacijskih pogrešaka je dovelo do razvoja nuspojave. Također, kriva doza lijeka je bila najčešći uzrok nastanka medikacijskih pogrešaka koje su dovele do nuspojave (27).

Iako je primjena lijeka izvan odobrene indikacije česta u svijetu, podaci pokazuju kako je samo 30 % propisanih lijekova izvan odobrene indikacije propisano u skladu s odgovarajućim dokazima i literaturom (44). Time raste zabrinutost potaknuta neprimjerenom primjenom lijekova izvan odobrene indikacije koji dovode do razvoja nuspojava. Prema ovom istraživanju, nakon medikacijskih pogrešaka upravo je primjena lijeka izvan odobrene indikacije slijedeći uzrok razvoja nuspojava kod osoba starijih od 65 godina. Nešto manji udio je pokazalo istraživanje Kanagaratnam i suradnika u Francuskoj, gdje je primjena lijeka izvan odobrene indikacije u osoba starijih od 65 godina bila prisutna u 20 % slučajeva ozbiljnih nuspojava (43). Nadalje, važan podatak ovog istraživanja je visok udio ozbiljnih prijava nuspojava u osoba starije životne dobi (39,6 %). Ovaj podatak potvrđuje rezultate dosadašnjih istraživanja (8,24) o važnosti identifikacije ozbiljnih nuspojava. Također, predstavlja ozbiljan alarm i signal za bolje sprječavanje istih. Ozbiljne nuspojave su kod pacijenata najčešće bile posljedica propisivačke pogreške te su najčešće dovele razvoja ostalih medicinski značajnih stanja (npr. interakcija dva topikalna beta – blokatora betaksolol i levobunolol koja je dovela do aritmije i zatajenja srca) i potrebe za bolničkim liječenjem (npr. primjena haloperidola izvan odobrene indikacije (u terapiji depresije) je dovela do rabdomiolize i razvoja malignog neuroleptičkog sindroma).

U skladu s literaturom (6–8,23,24), učestalost nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja veća je kod žena. Nuspojave tipa A činile su udio od preko 70 % u osoba starijih od 65 godina, a nešto manji kod primjene lijekova izvan uvjeta odobrenja. Iako je to visoki postotak, dosadašnja istraživanja pokazuju kako je udio nuspojava tipa A preko 90 %. Tako su u istraživanju Hofer - Dueckelmann i suradnika, kao i u istraživanju Tangiisuran i suradnika, nuspojave tipa A su činile udio od oko 95 % (8,24).

Oko 95 % prijava nuspojava bilo je prijavljeno od strane zdravstvenog djelatnika. Zanimljivo je kako je udio prijava nuspojava nastalih primjenom lijekova *izvan* uvjeta odobrenja veći kod farmaceuta (56,2 %) nego kod liječnika (39,6 %). S druge strane, udio prijava nuspojava

nastalih *unutar* uvjeta odobrenja je nešto veći kod liječnika (51,5 %) nego kod farmaceuta (43,7 %) (Slika 5.).

Udio nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, a prepoznatih od strane prijavitelja je nizak, iako se primjećuje mali porast u razdoblju nakon implementacije nove EU legislative u odnosu na razdoblje prije implementacije, ali ne i statistički značajan ( $p < 0,05$ ). Važno je napomenuti kako je u istraživanju Mirošević Skvrce i suradnika (36), porast nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja u cijeloj populaciji, a prepoznatih od strane izvjestitelja, nakon implementacije nove EU legislative u odnosu na razdoblje prije implementacije bio statistički značajan ( $p < 0,05$ ) i to primarno zbog prijava zaprimljenih od IMI-a. On prosljeđuje HALMED-u informacije o sumnjama na trovanje lijekovima (predoziranje), kojih je najviše kod djece. Kod osoba starijih od 65 godina se izgubio utjecaj IMI-a, jer se kod njih teže identificiraju predoziranja i trovanja (kod djece roditelji imaju glavnu ulogu u identifikaciji i prijavljivanju). Zato je važno da farmaceuti i liječnici direktno prijavljuju predoziranja IMI-u, posebno kod starijih osoba koje su pod slabijim nadzorom. Unatoč tome, niski postotak nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, a prepoznatih od strane prijavitelja, upućuje na činjenicu da je svakako nužno provoditi dodatnu edukaciju zdravstvenih djelatnika, odnosno svih dionika koji su u poziciji prijavljivati nuspojave. Osim toga, potrebno je mijenjati postojeće obrasce za prijavu nuspojava, jer sami obrasci ne dopuštaju prikupljanje svih podataka potrebnih za identifikaciju nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja. Također, potrebno je razviti modele za otkrivanje i sprječavanje nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja. U sustavnom pregledu Hakkarainen i suradnika iz 2012. godine obuhvaćene su 143 studije za evaluaciju metoda procjene prevencije nuspojava. Identificirano je 18 jedinstvenih instrumenata za procjenu prevencije nuspojava, od implicitnih instrumenata koji slabo definiraju prevenciju pa do eksplicitnih algoritama u kojima su kriteriji za prevenciju jasno definirani. Zaključak ovog sustavnog pregleda je kako za točnije i preciznije mjerenje prevencije nuspojava treba još razvijati postojeće instrumente ili razviti nove i utvrditi njihovu valjanost i pouzdanost (45).

Prema ATK klasifikaciji, lijekovi koji djeluju na krvožilni sustav (ATK skupina C) najzastupljeniji su kod nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja, što je i za očekivati s obzirom na činjenicu da su kardiovaskularni lijekovi na prvom mjestu po učestalosti primjene u Republici Hrvatskoj (46). Ovaj rezultat se podudara s dosadašnjim istraživanjima (7,24) gdje su također kardiovaskularni lijekovi bili najviše uključeni u razvoj nuspojava. Osim toga, rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je u svakodnevnom radu

potrebno obratiti posebnu pozornost na lijekove koji djeluju na krv i krvotvorne organe (ATK skupina B), lijekove za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J), lijekove koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N) i lijekove koji djeluju na osjetila (ATK skupina S). To su skupine lijekova koje starijim pacijentima uzrokuju najviše problema, a moguće ih je spriječiti (Slika 6.).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva te gastrointestinalni poremećaji bili su najčešće prijavljene nuspojave. To se slaže i s postojećom literaturom, prema kojoj su gastrointestinalni poremećaji, kardiovaskularni poremećaji te metaboličke i endokrine komplikacije najučestalije nuspojave koje dovode do hospitalizacija starijih pacijenata (2).

U ograničenja ovog istraživanja svakako spada sam tip retrospektivnog istraživanja. Njime nije moguće u potpunosti pratiti slučajeve te utvrditi sve okolnosti koje su dovele do razvoja nuspojave. Ocjenjivači su prilikom analize slučajeva nailazili na prepreke zbog nedovoljnog broja podataka, kao i zbog nekvalitetnih podataka. Samim time, nije bilo moguće kontaktirati prijavitelja ili pacijenta te utvrditi sve okolnosti samog slučaja. Stoga je velik broj slučajeva ocjenjen kao „nije procjenjivo“, iako je moguće nedostajao jedan ili dva ključna podatka za ocjenu. Također, kao što je već spomenuto, obrazac za prijavu nuspojave nije dostatan izvor informacija potrebnih za potpunu analizu i donošenje ocjene. Taj problem identifikacije i bilježenja primjene lijeka izvan odobrenih uvjeta je djelomično riješen kasnijom nadopunom u obrascu za prijavu nuspojave (dodatno polje za identifikaciju medikacijske pogreške i interakcije lijekova).

## **6. ZAKLJUČAK**

Osobe starije od 65 godina su u velikom riziku od razvoja nuspojava te je posebno potrebno obratiti pažnju na nuspojave nastale primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja budući da čine visoki udio među svim prijavljenim nuspojavama, a mogu se spriječiti. Najčešći uzrok nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja čine medikacijske pogreške, a posebno zabrinjavajući podatak je visoki udio ozbiljnih nuspojava koje su se mogle spriječiti.

Rezultati ove studije nadopunit će već postojeće dokaze o učestalosti i karakteristikama nuspojava kod osoba starije životne dobi. Osim toga, omogućit će razvoj strategije za prevenciju nuspojava nastalih primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja.

## 7. LITERATURA

1. Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015 May;38(5):437–53.
2. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older patients due to adverse drug reactions-the need for a prediction tool. *Clin Interv Aging.* 2016;11:497–505.
3. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions. *J Pharmacol Pharmacother.* 2013 Dec;4(Suppl 1):S73-77.
4. Vaismoradi M, Logan PA, Jordan S, Sletvold H. Adverse Drug Reactions in Norway: A Systematic Review. *Pharm Basel Switz.* 2019 Jul 25;7(3):E102.
5. Jordan S, Logan PA, Panes G, Vaismoradi M, Hughes D. Adverse Drug Reactions, Power, Harm Reduction, Regulation and the ADRe Profiles. *Pharm Basel Switz.* 2018 Sep 18;6(3):E102.
6. Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PloS One.* 2009;4(2):e4439.
7. Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):121–6.
8. Hofer-Dueckelmann C, Prinz E, Beindl W, Szymanski J, Fellhofer G, Pichler M, et al. Adverse drug reactions (ADRs) associated with hospital admissions-Elderly female patients are at highest risk. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011 Oct 1;49:577–86.
9. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PSG, Hansen EH. Global Patterns of Adverse Drug Reactions Over a Decade. *Drug Saf.* 2012 Dec 1;35(12):1171–82.
10. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)-Annex I-Definitions (Rev 4). Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf). Pristupljeno: 13.06.2021.

11. Vlahović-Palčevski V, Huić M. Nuspojave lijekova. *Medicina (Mex)*. 2004;42(40)(3):181–5.
12. Francetić I i sur. Nuspojave lijekova i štetni događaji vezani uz medicinske proizvode. U: *Farmakoterapijski priručnik*. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2015. p. 10–9.
13. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*. 2000 Oct 7;356(9237):1255–9.
14. Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of medication errors. Dostupno na: <https://1library.net/document/q747gmnq-good-practice-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors.html>. Pristupljeno: 13.06.2021.
15. Lane S, Lynn E, Shakir S. Investigation assessing the publicly available evidence supporting postmarketing withdrawals, revocations and suspensions of marketing authorisations in the EU since 2012. *BMJ Open*. 2018 Jan 23;8(1):e019759.
16. World Health Organization. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. World Health Organization; 2014. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/137036>. Pristupljeno: 13.01.20221
17. EudraVigilance. European Medicines Agency. 2018. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>. Pristupljeno: 27.06.2021.
18. Newbould V, Le Meur S, Goedecke T, Kurz X. Medication Errors: A Characterisation of Spontaneously Reported Cases in EudraVigilance. *Drug Saf*. 2017 Dec;40(12):1241–8.
19. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration Pharmaceuticals Human Use (ICH). European Medicines Agency. 2018. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use>. Pristupljeno: 27.06.2021.
20. Gallagher P, Barry P, O’Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther*. 2007 Apr;32(2):113–21.

21. Matanović SM, Vlahović-Palčevski V. Potentially inappropriate prescribing to the elderly: comparison of new protocol to Beers criteria with relation to hospitalizations for ADRs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Apr;70(4):483–90.
22. Germin Petrović D, Vlahović-Palčevski V. Propisivanje lijekova starijim osobama. *Med Flum Med Flum*. 2011 Mar 7;47(1):15–28.
23. Alhawassi TM, Krass I, Bajorek BV, Pont LG. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin Interv Aging*. 2014 Dec 1;9:2079–86.
24. Tangiisuran B, Davies J, Wright J, Rajkumar C. Adverse Drug Reactions in a Population of Hospitalized Very Elderly Patients. *Drugs Aging*. 2012 Jul 9;29:669–79.
25. Leone R, Magro L, Moretti U, Cutroneo P, Moschini M, Motola D, et al. Identifying adverse drug reactions associated with drug-drug interactions: data mining of a spontaneous reporting database in Italy. *Drug Saf*. 2010 Aug 1;33(8):667–75.
26. Mirošević Skvrce N, Macolić Šarinić V, Mucalo I, Krnić D, Božina N, Tomić S. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices: a retrospective observational study. *Croat Med J*. 2011 Oct;52(5):604–14.
27. Kunac DL, Tatley MV. Detecting medication errors in the New Zealand pharmacovigilance database: a retrospective analysis. *Drug Saf*. 2011 Jan 1;34(1):59–71.
28. Karimian Z, Kheirandish M, Javidnikou N, Asghari G, Ahmadizar F, Dinarvand R. Medication Errors Associated With Adverse Drug Reactions in Iran (2015-2017): A P-Method Approach. *Int J Health Policy Manag*. 2018 Dec 1;7(12):1090–6.
29. Iftikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M. Causality and preventability assessment of adverse drug reactions and adverse drug events of antibiotics among hospitalized patients: A multicenter, cross-sectional study in Lahore, Pakistan. *PLoS ONE*. 2018 Jun 27;13(6):e0199456.
30. Karch FE, Lasagna L. Adverse drug reactions. A critical review. *JAMA*. 1975 Dec 22;234(12):1236–41.



31. Zakon o lijekovima. Narodne novine. 2013 Jun 21;NN 76/2013(1522). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html). Pristupljeno: 18.07.2021.
32. Zakon o izmjeni Zakona o lijekovima. Narodne novine. 2014 Jul 25;NN 90/2014(1809). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014\\_07\\_90\\_1809.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2014_07_90_1809.html). Pristupljeno: 18.07.2021.
33. Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima. Narodne novine. 2018 Nov 14;NN 100/2018(1931). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018\\_11\\_100\\_1931.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2018_11_100_1931.html). Pristupljeno: 18.07.2021.
34. Pravilnik o farmakovigilanciji. Narodne novine. 2013 Jul 1;NN 83/2013(1797). Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html). Pristupljeno: 18.07.2021.
35. E2B(R3) Individual Case Safety Report (ICSR). Specification and related files. Dostupno na: <https://ich.org/page/e2br3-individual-case-safety-report-icsr-specification-and-related-files>. Pristupljeno: 24.06.2021.
36. Mirosevic Skvrce N, Galic I, Pacadi C, Kandzija N, Mucalo I. Adverse drug reactions that arise from the use of medicinal products outside the terms of the marketing authorisation. Res Soc Adm Pharm RSAP. 2020 Jul;16(7):928–34.
37. Note for guidance on clinical safety data management: definitions and standards for expedited reporting. Therapeutic Goods Administration (TGA). Australian Government Department of Health; 2000. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/publication/note-guidance-clinical-safety-data-management-definitions-and-standards-expedited-reporting>. Pristupljeno: 24.06.2021.
38. Important medical event terms list. European Medicines Agency. 2018. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>. Pristupljeno: 24.06.2021.
39. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI—management and reporting of adverse reactions to medicinal products (Rev 1) (EMA/873138/2011 Rev 1).

- European Medicines Agency. 2014. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf). Pristupljeno na: 24.06.2021.
40. Reflection paper on collecting and reporting information on off -label use in pharmacovigilance (EMA/293194/2016). European Medicines Agency. 2016. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-collecting-reporting-information-label-use-pharmacovigilance\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/reflection-paper-collecting-reporting-information-label-use-pharmacovigilance_en.pdf). Pristupljeno: 24.06.2021.
41. Good practice guide on risk minimisation and prevention of medication errors. 2015. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-risk-minimisation-prevention-medication-errors_en.pdf). Pristupljeno: 13.07.2021.
42. Schmiendl S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M, et al. Preventable ADRs leading to hospitalization - results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Feb;17(2):125–37.
43. Kanagaratnam L, Abou Taam M, Heng M, De Boissieu P, Roux M-P, Trenque T. Serious Adverse Drug Reaction and Their Preventability in the Elderly Over 65 Years. *Therapie*. 2015 Oct;70(5):477–84.
44. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):88–92.
45. Hakkarainen K, Andersson Sundell K, Petzold M, Haegg S. Methods for Assessing the Preventability of Adverse Drug Events A Systematic Review. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp*. 2011 Dec 23;35:105–26.
46. Izvješća o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj. HALMED. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Promet-proizvodnja-i-inspekcija/Promet/Potrosnja-lijekova/Izvjescia-o-prometu-lijekova/>. Pristupljeno: 16.07.2021.